

А.А. РЫНДИН, Л.А. ЗАЙЦЕВА, И.Ф. ШИШЛО,
А.В. ПОЛУЯНЧИК, С.А. КРАСНЫЙ



ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ВЕРОЯТНОСТИ ТЯЖЕЛЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ РАДИКАЛЬНОЙ ЦИСТЭКТОМИИ

Республиканский научно-практический центр онкологии
и медицинской радиологии имени Н.Н. Александрова, г. Минск,
Республика Беларусь

Цель. Оценить структуру и факторы прогноза осложнений ≥ 3 степени по классификации Clavien-Dindo в послеоперационном периоде радикальной цистэктомии у пациентов, страдающих раком мочевого пузыря, создать модель для прогнозирования вероятности подобных осложнений.

Материал и методы. Ретроспективно проанализированы результаты серии радикальных цистэктомий, выполненных в Республиканском научно-практическом центре онкологии и медицинской радиологии имени Н.Н. Александрова с 1999 по 2012 гг. (849 пациентов). Данные об осложнениях ≥ 3 степени по классификации Clavien-Dindo в течение 30 дней после радикальных цистэктомий получены из медицинской документации. С помощью моно- и мультивариантного логистического регрессионного анализа оценена взаимосвязь тяжелых послеоперационных осложнений с периоперационными параметрами.

Результаты. Осложнения в послеоперационном периоде радикальных цистэктомий были зафиксированы у 351 пациента из 849 (41%). У 116 пациентов отмечались 128 послеоперационных осложнений ≥ 3 степени по классификации Clavien-Dindo (13,7%, 95% ДИ 11,4-16,0). Мультивариантный анализ выявил статистически значимую корреляцию частоты осложнений ≥ 3 степени по Clavien-Dindo со следующими факторами: оперирующий хирург (<50 и >200 РЦ: ОШ 3,252; 95% ДИ 1,297-8,157; $p=0,011$; $50-200$ и >200 РЦ: ОШ 2,61; 95% ДИ 1,456-4,89; $p=0,002$), возраст пациентов (<70 и ≥ 70 : ОШ 1,779; 95% ДИ 0,125-2,815; $p=0,014$), открытая операция на мочевом пузыре в анамнезе (ОШ 3,479; 95% ДИ 1,055-11,409; $p=0,015$), индекс массы тела (ИМТ) (<25 и ≥ 25 : ОШ 1,779; 95% ДИ 1,117-2,821; $p=0,04$) и дооперационный уровень креатинина (<155 ммоль/л и ≥ 155 ммоль/л, ОШ 2,762, 95% ДИ 1,415-5,388; $p=0,003$).

Заключение. На вероятность тяжелых осложнений радикальных цистэктомий могут влиять параметры пациента (ИМТ ≥ 25 , возраст ≥ 70 лет, уровень креатинина ≥ 155 ммоль/л) и хирурга (опыт), что необходимо учитывать перед их выполнением.

Ключевые слова: новообразования мочевого пузыря, радикальная цистэктомия, тяжелые осложнения, классификация тяжести осложнений, прогноз

Objective. To access the predictors and structure of the postoperative Clavien-Dindo grade ≥ 3 complications in the bladder cancer patients after the radical cystectomy (RC) and to create the model to predict the likelihood of such complications.

Methods. Results of the radical cystectomy series performed in N.N. Alexandrov National Cancer Center of Belarus during the period from 1999 to 2012 (849 patients) were retrospectively analyzed. The information about postoperative Clavien-Dindo grade ≥ 3 complications during 30 days after the radical cystectomy was obtained from medical records. By means of uni- and multivariate logistic regression analyses, the relationship of severe postoperative complications with perioperative parameters was assessed.

Results. Postoperative complications were registered in 351 patients from 849 (41%). 116 patients had 128 Clavien-Dindo grade ≥ 3 complications (13.7%, 95% CI 11.4-16.0). Multivariate regression analysis revealed the statistically significant correlation of complications frequency of Clavien-Dindo grade ≥ 3 with the following factors: surgeon's experience (<50 versus >200 RC: OR 3.252; 95% CI 1.297-8.157; $p=0.011$; $50-200$ versus >200 RC: OR 2.61; 95% CI 1.456-4.89; $p=0.002$), patient's age (<70 versus ≥ 70 : OR 1.779; 95% CI 0.125-2.815; $p=0.014$), body mass index (BMI) (<25 versus ≥ 25 : OR 1.779; 95% CI 1.117-2.821; $p=0.04$), previous open bladder surgery (OR 3.479; 95% CI 1.055-11.409; $p=0.015$), preoperative serum creatinine level (<155 mmol/l versus ≥ 155 mmol/l, OR 2.762, 95% CI 1.415-5.388; $p=0.003$).

Conclusions. Complication rate is influenced by patient's parameters (BMI ≥ 25 , age ≥ 70 and serum creatinine level ≥ 155 mmol/l) and surgeon experience, which should be taken into account before planning radical cystectomies.

Keywords: urinary bladder neoplasms, radical cystectomy, severe complications, complication grade classification, prognosis

Novosti Khirurgii. 2018 Jul-Aug; Vol 26 (4): 447-456

Prediction of Severe Postoperative Complications of Radical Cystectomy

A.A. Ryndzin, L.A. Zaitseva, I.F. Shishlo, A.V. Polujanchik, S.A. Krasny

Научная новизна статьи

Изучены факторы прогноза послеоперационных осложнений радикальной цистэктомии ≥ 3 степени по классификации Clavien-Dindo. Установлено, что статистически значимо на вероятность тяжелых осложнений радикальной цистэктомии влияют индекс массы тела, возраст пациента ≥ 70 лет, уровень креатинина ≥ 155 мкмоль/л, открытые операции на мочевом пузыре в анамнезе, а также опыт хирурга, что позволило создать прогностическую модель.

What this paper adds

The factors of the prognosis of postoperative complications of radical cystectomy ≥ 3 grade according to Clavien-Dindo classification have been studied. It has been established that statistically significant with severe complications of radical cystectomy are the body mass index, patient age ≥ 70 years, creatinine level ≥ 155 mol/l, open operations on the bladder in the anamnesis, and also the surgeon's experience, which allowed designing a prognostic model.

Введение

Радикальная цистэктомия (РЦ) является стандартным методом лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (РМП) [1]. В настоящее время для реконструкции мочевых путей после РЦ чаще всего применяются сегменты кишечника. РЦ с реконструкцией мочевых путей является одной из наиболее сложных процедур в онкоурологии. Осложнения в послеоперационном периоде РЦ отмечаются в 40-60% случаев [2]. Осложнения 1-2 степени по классификации Clavien-Dindo обычно не имеют отдаленных последствий. Тяжелые осложнения (3-4 степени по классификации Clavien-Dindo) в раннем послеоперационном периоде оказывают значительное влияние на физическое и психическое здоровье пациентов, качество жизни, а также увеличивают риск послеоперационной летальности. Несмотря на улучшение анестезиологического пособия, послеоперационного ухода за пациентами и хирургической техники в последние годы, частота тяжелых осложнений в раннем периоде РЦ остается высокой (7-24%),

а летальность достигает 3-12% [2, 3]. Выявление предикторов тяжелых послеоперационных осложнений РЦ могло бы улучшить результаты лечения за счет более точной оценки риска хирургического вмешательства и, возможно, модификации алгоритмов ведения пациента. В настоящее время прогнозирование тяжелых послеоперационных осложнений РЦ затруднено в связи с недостаточной чувствительностью существующих методов. Систематизировать анализ послеоперационных осложнений позволило внедрение в 2004 г. классификации Clavien-Dindo (таблица 1) [4].

По Clavien-Dindo, послеоперационными считаются осложнения, возникшие в течение 30 дней после хирургического лечения либо во время нахождения в клинике в послеоперационном периоде (может превышать 30 дней) [5].

Целью настоящего исследования является оценка структуры и выявление предикторов осложнений ≥ 3 степени по классификации Clavien-Dindo в послеоперационном периоде радикальной цистэктомии у пациентов, страдающих раком мочевого пузыря, и создание

Таблица 1

Классификация послеоперационных осложнений Clavien-Dindo

| Степень | Описание |
|----------------------|---|
| Степень I | Любое отклонение от нормального течения послеоперационного периода при отсутствии необходимости в медикаментозной коррекции, эндоскопической операции или вмешательстве под рентгенологическим контролем. Коррекция осуществляется приемом противорвотных препаратов, антипиретиков, анальгетиков, диуретиков, растворов электролитов, а также физиотерапией. Сюда также относятся раневые инфекции, при которых не требуется ревизия раны в условиях операционной. |
| Степень II | Необходима медикаментозная коррекция препаратами, отличными от рекомендованных для лечения осложнений степени I. Также включены гемотрансфузии и полное парентеральное питание. |
| Степень III | Необходимость в хирургической, эндоскопической операции или вмешательстве под рентгенологическим контролем. |
| Степень III-a | Операция без общей анестезии. |
| Степень III-b | Операция под общей анестезией. |
| Степень IV | Угрожающее жизни осложнение (включая поражение ЦНС), при котором требуется госпитализация в отделение интенсивной терапии. |
| Степень IV-a | Нарушение функции одного органа (включая гемодиализ). |
| Степень IV-b | Полиорганная недостаточность. |
| Степень V | Смерть пациента. |

‡ геморрагический, ишемический инсульт, субарахноидальное кровоизлияние, исключено транзиторное нарушение мозгового кровообращения

Таблица 2

Исследуемые факторы

| | |
|-----|--|
| 1. | Пол. |
| 2. | Возраст пациента. |
| 3. | Дооперационный койко-день. |
| 4. | Длительность операции. |
| 5. | Количество выполненных хирургом РЦ. |
| 6. | cTNM. |
| 7. | Стадия заболевания. |
| 8. | Предоперационная лучевая терапия. |
| 9. | Гистологическая форма опухоли. |
| 10. | Степень дифференцировки опухоли. |
| 11. | Гидронефроз. |
| 12. | Единственная почка. |
| 13. | Резидуальная опухоль. |
| 14. | Экстренная операция. |
| 15. | Синхронный рак. |
| 16. | Метахронный рак. |
| 17. | Метод отведения мочи. |
| 18. | Симультанная нефруретерэктомия. |
| 19. | Аденомэктомия/простатэктомия/открытая резекция мочевого пузыря в анамнезе. |
| 20. | Назогастральный зонд. |
| 21. | Механическая подготовка кишечника. |
| 22. | Спинальная/эпидуральная анестезия. |
| 23. | Объем интраоперационной инфузии. |
| 24. | Объем кровопотери. |
| 25. | Интра/послеоперационная гемотрансфузия. |
| 26. | Объем гемотрансфузии. |
| 27. | Объем перелитой свежезамороженной плазмы. |
| 28. | Парентеральное питание. |
| 29. | ИБС, Н2а/б. |
| 30. | ХОБЛ, ДН 2 и более. |
| 31. | Язвенная болезнь желудка/12-перстной кишки. |
| 32. | Заболевание печени. |
| 33. | Рост пациента. |
| 34. | Индекс массы тела. |
| 35. | Индекс коморбидности Чарльсона. |
| 36. | Индекс анестезиологического риска ASA. |
| 37. | Белок крови*. |
| 38. | Глюкоза крови*. |
| 39. | Креатинин крови*. |
| 40. | Билирубин крови*. |
| 41. | Гемоглобин крови*. |
| 42. | Гемоглобин крови интраоперационный. |
| 43. | Лейкоциты крови*. |
| 44. | Эритроциты крови*. |
| 45. | Тромбоциты крови*. |
| 46. | СОЭ*. |
| 47. | Анемия*. |
| 48. | Пиурия*. |
| 49. | Бактериурия*. |

Примечание: * — предоперационные показатели.

модели для прогнозирования вероятности подобных осложнений.

Материал и методы

Ретроспективно были проанализированы результаты последовательной серии РЦ, произведенных в Республиканском научно-практическом центре онкологии и медицинской радиологии имени Н.Н. Александрова с 1999 по 2012 гг. по поводу РМП. Всего в исследование были включены 849 пациентов (75 женщин и 774 мужчины) в возрасте от 30 до 90 лет (медиана 67 лет) со следующими формами отведения мочи: ортотопический кишечный резервуар (в основном в модификации Хаутмана, n=481; 56,7%); операция Брикера (n=115; 13,5%); гетеротопический кишечный резервуар (подвздошнокишечный, n=24; 2,8%); двусторонняя уретерокутанеостомия (n=229; 27%). Хирургическое вмешательство проводилось девятью хирургами с разным опытом его выполнения (от 13 до 300 РЦ за исследуемый период). Предоперационные показатели пациентов и данные об осложнениях в послеоперационном периоде (30 дней после операции) были получены из медицинской документации и Национального канцер-регистра соответственно. С использованием моно- и мультивариантного логистического регрессионного анализа было оценено влияние предоперационных показателей (таблица 2) на вероятность возникновения тяжелых послеоперационных осложнений РЦ (≥ 3 степени по классификации Clavien-Dindo).

В анализ были включены более 50 демографических, лабораторных предоперационных показателей, характеристики опухоли (стадия, степень дифференцировки), симптомы и осложнения заболевания, а также параметры хирургической операции и ведения периоперационного периода (анестезия, питание, объем инфузии и др.) (таблица 3).

Моновариантный анализ был проведен со всеми переменными. Для всех изучаемых факторов вычисляли отношение шансов (ОШ), их 95% доверительные интервалы (ДИ) и статистическую значимость. Переменные с наиболее статистически значимыми ОШ ($p < 0,15$) были включены в мультивариантный логистический регрессионный анализ. Поиск предикторов проводился с помощью пакета Boruta, в котором для проверки значимости признаков используется алгоритм, основанный на «randomforest» [6].

Методом мультивариантной логистической регрессии с обратным исключением предикторов была создана модель прогнозирования

тяжелых послеоперационных осложнений (≥ 3 степени по классификации Clavien-Dindo). После этого значения ОШ для каждого из факторов прогноза преобразовали в баллы путем округления их до целого числа. Возраст,

креатинин и ИМТ были разбиты на две группы в точке с максимальным средним значением чувствительности и специфичности (возраст 70 лет, уровень креатинина 155 ммоль/л, ИМТ 25). Для статистической обработки были использованы программы Statistica (версия 6-Index) и R (версия 3.3.1, Австрия).

Таблица 3

Характеристика пациентов и методов лечения

| Показатель | n (%) |
|---|------------|
| Возраст (лет) | |
| ≤ 50 | 85 (10,0) |
| 51-60 | 210 (24,7) |
| 61-70 | 332 (39,1) |
| 71-90 | 222 (26,2) |
| Пол | |
| Мужской | 774 (91,2) |
| Женский | 75 (8,8) |
| Метод отведения мочи | |
| Операция Брикера | 115 (13,5) |
| Гетеротопический кишечный резервуар | 24 (2,8) |
| Ортотопический кишечный резервуар | 481 (56,7) |
| Уретерокутанеостомия | 229 (27,0) |
| ASA (показатель анестезиологического риска) | |
| 1-2 | 398 (46,9) |
| 3-4 | 451 (53,1) |
| Индекс коморбидности Чарльсона ¹ | |
| ≤ 2 | 783 (92,1) |
| > 3 | 60 (7) |
| Индекс массы тела ² | |
| > 25 | 385 (51,4) |
| 25 – 30 | 325 (38,3) |
| > 30 | 126 (14,8) |
| Радикальность операции | |
| R0 | 790 (93) |
| R1 | 7 (0,9) |
| R2 | 52 (6,1) |
| Степень дифференцировки опухоли | |
| G1 | 86 (10,1) |
| G2 | 293 (34,5) |
| G3-4 | 470 (55,4) |
| Простатэктомия/аденомэктомия/открытая резекция мочевого пузыря в анамнезе | |
| | 17 (2) |
| Стадия заболевания | |
| I | 70 (8,2) |
| II | 244 (28,7) |
| III | 286 (33,7) |
| IV | 249 (29,4) |
| cT ³ | |
| 1 | 21 (2,5) |
| 2 | 532 (62,7) |
| 3 и 4 | 296 (34,8) |
| cN | |
| 0 | 789 (92,9) |
| 1 | 7 (0,9) |
| 2-3 | 53 (6,2) |
| Метастатическое поражение | |
| M+ | 35 (4,1) |
| M- | 814 (95,9) |
| Длительность операции, мин | |
| < 100 | 16 (1,9) |
| 100-200 | 282 (33,2) |
| 205-300 | 450 (53) |
| > 300 | 101 (11,9) |

Примечание: 1 – у 6 пациентов неизвестен, 2 – у 11 пациентов неизвестен, 3 – cT0 не было.

Результаты

Осложнения после РЦ были зафиксированы у 351 пациента из 849 (41%). У 235 из них было отмечено 253 осложнения 1-2 степени по классификации Clavien-Dindo (27,7%). У 116 пациентов отмечались 128 послеоперационных осложнений ≥ 3 степени по классификации Clavien-Dindo (13,7%, 95% ДИ 11,4-16,0) (таблица 4).

Было выявлено 18, 68, 8 и 34 осложнения 3а, 3b, 4а и 5 степеней по классификации Clavien-Dindo соответственно (осложнений 4b степени не отмечалось). В группах без послеоперационных осложнений (498 пациентов), с осложнениями 1-2 степени по классификации Clavien-Dindo (235 пациентов) и с осложнениями ≥ 3 степени по классификации Clavien-Dindo (116 пациентов) 90-дневная летальность составила 7,8%, 12,3% и 37% соответственно. Предикторы тяжелых осложнений в 30-дневном периоде после РЦ, по данным моновариантного логистического регрессионного анализа, указаны в таблице 5.

Мультивариантный логистический регрессионный анализ выявил статистически значимую корреляцию частоты осложнений ≥ 3 степени по классификации Clavien-Dindo со следующими факторами: оперирующий хирург (< 50 и > 200 РЦ: ОШ 3,252; 95% ДИ 1,297-8,157; $p=0,011$; 50-200 и > 200 РЦ: ОШ 2,61; 95% ДИ 1,456-4,89; $p=0,002$), возраст пациентов (< 70 и ≥ 70 : ОШ 1,779; 95% ДИ 0,125-2,815; $p=0,014$), операция на мочевом пузыре в анамнезе (аденомэктомия/простатэктомия/резекция мочевого пузыря) (ОШ 3,479; 95% ДИ 1,055-11,409; $p=0,015$), индекс массы тела (ИМТ) (< 25 и ≥ 25 : ОШ 1,779; 95% ДИ 1,117-2,821; $p=0,04$) и дооперационный уровень сыровоточного креатинина (< 155 ммоль/л и ≥ 155 ммоль/л, ОШ 2,762, 95% ДИ 1,415-5,388; $p=0,003$) (таблица 6).

В прогностическую модель были включены все указанные выше показатели, за исключением опыта хирурга в связи с его субъективностью (он отражает опыт и исходы РЦ хирургов нашей клиники), т.к. модель при этом потеряла бы свою универсальность.

Нам удалось выделить 3 группы риска послеоперационных осложнений ≥ 3 степени по классификации Clavien-Dindo в течение 30

дней после РЦ в зависимости от суммы баллов, которые присваиваются пациенту при предоперационном анализе (таблица 7): низкий риск (0-3 балла, один фактор риска), промежуточный риск (4 балла) и высокий риск (5 и более баллов) с частотой осложнений 11,2%, 17,2% и 31,8% соответственно.

Обсуждение

По данным литературы, частота развития тяжелых осложнений после РЦ колеблется от 7 до 24% [7]. Еще совсем недавно сравнение опубликованных серий было затруднительным

в связи с разницей в трактовке понятия «тяжелого» осложнения, использованием разных временных рамок для регистрации послеоперационного осложнения, а также использованием разных классификаций послеоперационных осложнений разными авторами. Внедрение системы Clavien-Dindo [4] в качестве стандартной классификации хирургических осложнений в научных исследованиях, а также рекомендаций по описанию осложнений в хирургической литературе [8] позволило систематизировать изучение осложнений. Оценке развития риска осложнений и изучению эффективности мероприятий по их минимизации был посвящен ряд

Таблица 4

Осложнения ≥ 3 степени по классификации Clavien-Dindo

| Категория | Осложнение | Количество осложнений, n (%) | | | | | |
|---------------------------------------|--|------------------------------|------------------------------|------------|------------|----------------|------------------------|
| | | Всего | Степень тяжести ¹ | | | | 90-дневная летальность |
| | | | IIIa | IIIb | IVa | V ³ | |
| Гастроинтестинальные (n=54; 41,9%) | Механическая кишечная непроходимость | 37 (30,1) | — | 26 | — | 11 | 13 (35%) |
| | Несостоятельность межкишечного анастомоза | 10 (8,1) | — | 7 | — | 3 | 3 (30%) |
| | Гастроинтестинальная язва, кровотечение | 3 (2,4) | 1 | 1 | — | 1 | 1 (33%) |
| | Гастроинтестинальная язва, перфорация | 2 (1,6) | — | — | — | 2 | 2 (100%) |
| | Несостоятельность швов гастростомы | 1 (0,8) | — | 1 | — | — | 0 |
| Инфекционные (n=11; 8,5%) | Панкреонекроз | 1 (0,8) | — | — | — | 1 | 1 (100%) |
| | Лимфоцеле с нагноением | 5 (4,1) | 5 | — | — | — | 0 |
| | Гнойный пиелонефрит | 2 (1,6) | 1 | 1 | — | — | 1 |
| | Абсцесс брюшной полости | 3 (2,4) | — | 3 | — | — | 0 |
| | Нагноение кисты почки | 1 (0,8) | 1 | — | — | — | 1 |
| Урогенитальные (n=24; 18,7%) | Несостоятельность мочевых анастомозов | 17 (12,3) | 2 | 13 | — | 2 | 4 (23,6%) |
| | Стриктуры мочевых анастомозов | 2 (1,6) | 1 | 1 | — | — | 0 |
| | Острая почечная недостаточность | 3 (2,4) | 2 | — | 1 | — | 0 |
| | Тампонада мочевого резервуара | 2 (1,6) | — | 2 | — | — | 0 |
| | Расхождение краев апоневроза передней брюшной стенки / эвентерация | 14 (11,4) | — | 12 | — | 2 | 4 (28,6%) |
| Раневые (n=18; 14,0%) | Нагноение раны | 4 (3,2) | 4 | — | — | — | 0 |
| | Внутрибрюшное кровотечение | 2 (1,6) | — | 1 | — | 1 | 1 (50%) |
| Кровотечения (n=2; 1,6%) | Острая сердечная недостаточность | 3 (2,4) | — | — | — | 3 | 3 (100%) |
| | Инфаркт миокарда | 2 (1,6) | — | — | 1 | 1 | 1 (50%) |
| Кардиологические (n=5; 4%) | Пневмония | 1 (0,8) | — | — | — | 1 | 1 (100%) |
| | Пневмоторакс | 1 (0,8) | 1 | — | — | — | 1 |
| Легочные (n=2; 1,6%) | Тромбоэмболия легочной артерии | 10 (8,1) | — | — | 4 | 6 | 6 (60%) |
| | Тромботические | | | | | | |
| Неврологические (n=2; 1,6%) | Инфаркт головного мозга | 2 (1,6) | — | — | 2 | — | 0 |
| | Итого | 128 (100) | 18 (14) | 68 (53) | 8 (6,4) | 34 (26,6) | 43 (37%) |

Примечание: ¹ — осложнения 4b степени не встречались; ² — кроме гастроинтестинальных; ³ — 30-дневный показатель.

Таблица 5

Осложнения ≥ 3 степени по классификации Clavien-Dindo

| Показатель | ОШ | 95% ДИ | p |
|---|-------|--------------|-------|
| Пол | 1,925 | 0,816-4,541 | 0,135 |
| Метод отведения мочи | | | |
| Гетеротопический резервуар и операция Брикера | 0,758 | 0,237-2,429 | 0,671 |
| Ортотопический резервуар и операция Брикера | 0,551 | 0,326-0,930 | 0,026 |
| Уретерокутанеостомия и операция Брикера | 0,528 | 0,290-0,961 | 0,037 |
| Симультанная нефруретерэктомия | 1,574 | 0,330-7,504 | 0,569 |
| Энтеролиз | 0,622 | 0,079-4,908 | 0,653 |
| Гастростомия | 1,392 | 0,60-3,231 | 0,441 |
| Экстренная операция | 1,489 | 0,492-4,505 | 0,481 |
| Резекция кишечника | 1,725 | 0,474-6,277 | 0,408 |
| Операция на мочевом пузыре в анамнезе (аденомэктомия/простатэктомия/резекция мочевого пузыря) | 4,565 | 1,621-12,854 | 0,004 |
| Назогастральный зонд | 0,517 | 0,244-1,095 | 0,085 |
| Механическая подготовка кишечника | 2,023 | 0,614-6,671 | 0,247 |
| Спинальная/эпидуральная анестезия | 1,276 | 0,860-1,892 | 0,226 |
| Опыт хирурга | | | |
| 50-200 и >200 операций | 1,986 | 1,242-3,175 | 0,004 |
| <50 и >200 операций | 2,291 | 1,089-4,820 | 0,029 |
| Дата операции | | | |
| cT (3-5 и 1-2) | 1,406 | 0,945-2,094 | 0,093 |
| cN (1-3 и 0) | 1,822 | 0,953-3,482 | 0,070 |
| cM | 0,780 | 0,097-6,296 | 0,816 |
| Стадия (3-4 и 1-2) | 1,145 | 0,760-1,726 | 0,518 |
| Интраоперационная гемотрансфузия | 1,264 | 0,847-1,884 | 0,251 |
| Индекс массы тела (ИМТ) (≥ 25 и <25) | 1,563 | 1,035-2,360 | 0,034 |
| Анемия >110-90 | | | |
| >110 и 0 | 1,061 | 0,644-1,748 | 0,817 |
| >90 и 0 | 1,519 | 0,679-3,398 | 0,309 |
| Пиурия | 0,881 | 0,591-1,312 | 0,532 |
| Индекс коморбидности Чарльсона (3-6 и 0-2) | 1,290 | 0,745-2,234 | 0,364 |
| Степень анестезиологического риска ASA (3-4 и 1-2) | 1,364 | 0,915-2,032 | 0,128 |
| Возраст, лет | 1,024 | 1,003-1,046 | 0,026 |
| Дооперационный койко-день | 1,014 | 0,979-1,050 | 0,446 |
| Длительность операции, минут | 1,002 | 0,999-1,005 | 0,20 |
| Объем интраоперационной инфузии, мл | 1,0 | 1,0-1,0 | 0,771 |
| Объем кровопотери, мл | 1,0 | 1,0-1,001 | 0,411 |
| Белок | 1,005 | 0,982-1,028 | 0,683 |
| Креатинин | 1,002 | 1,0-1,004 | 0,065 |
| Гемоглобин до операции | 0,999 | 0,990-1,008 | 0,807 |
| Гемоглобин интраоперационный | 0,995 | 0,986-1,004 | 0,265 |
| Разница уровня гемоглобина до и после операции | 1,002 | 0,993-1,010 | 0,726 |
| Лейкоциты | 0,974 | 0,920-1,030 | 0,352 |
| СОЭ | 1,004 | 0,995-1,013 | 0,367 |

Таблица 6

Мультивариантный анализ

| Показатель | ОШ | 95% ДИ | p |
|--|-------|--------------|-------|
| Операция на мочевом пузыре в анамнезе (аденомэктомия/простатэктомия/открытая резекция мочевого пузыря) | 3,470 | 1,055-11,409 | 0,040 |
| Опыт хирурга | | | |
| 50-200 и >200 операций | 2,671 | 1,456-4,897 | 0,002 |
| <50 и >200 операций | 3,252 | 1,297-8,157 | 0,011 |
| Индекс массы тела (ИМТ) (≥ 25 и <25) | 1,775 | 1,117-2,821 | 0,015 |
| Креатинин (<155 и ≥ 155) | 2,762 | 1,415-5,388 | 0,003 |
| Возраст (<70 и ≥ 70) | 1,779 | 0,125-2,815 | 0,003 |

Таблица 7
**Балльная оценка предикторов
 послеоперационных осложнений ≥ 3 степени
 по классификации Clavien-Dindo**

| Показатель | Балл |
|--|------|
| ИМТ | |
| <25 | 0 |
| ≥ 25 | 2 |
| Возраст | |
| <70 | 0 |
| ≥ 70 | 2 |
| Креатинин | |
| <155 | 0 |
| ≥ 155 | 3 |
| Операция на мочевом пузыре в анамнезе (аденомэктомия/простатэктомия/открытая резекция мочевого пузыря) | |
| нет | 0 |
| да | 3 |

публикаций [3, 8, 9].

A. Shabsigh et al. [3] при мультивариантном анализе группы из 1142 пациентов, перенесших РЦ, показали, что статистически значимо увеличивали риск осложнений ≥ 3 степени по классификации Clavien-Dindo возраст пациента ($p=0,04$), предшествующие операции на брюшной полости ($p=0,03$) и объем интраоперационной кровопотери ($p=0,04$).

По данным G. Novara et al. [9], у 358 пациентов, подвергшихся РЦ с ортотопическим отведением мочи, независимыми предикторами послеоперационных осложнений ≥ 3 степени по классификации Clavien-Dindo при мультивариантном анализе оказались женский пол (ОР 0,204; $p=0,017$) и класс анестезиологического риска ASA (ОР 2,85; $p=0,013$).

В исследовании R.S. Svatek et al. [10] единственным фактором, связанным с возникновением любого осложнения, в том числе, ≥ 3 степени по классификации Clavien-Dindo в течение 90 дней после операции, был ИМТ.

По данным M.B. Fisher et al. [11], при мультивариантном анализе риск возникновения сердечно-сосудистых осложнений был связан с отведением мочи по методу Брикера (ОР 5,58; 95% ДИ 1,23-25,36; $p=0,026$) и индексом коморбидности Чарльсона (ОР 1,28; 95% ДИ 1,02-1,6; $p=0,03$).

В более раннем исследовании, проведенном в нашей клинике [12] с участием 408 пациентов, подвергшихся РЦ с интестинальным отведением мочи, независимыми предикторами возникновения осложнений ≥ 3 степени по классификации Clavien-Dindo в течение 30 дней после операции при мультивариантном

анализе были опыт хирурга (ОР 0,48; 95% ДИ 0,24-0,99; $p=0,048$) и ИМТ >25 (ОР 2,62; 95% ДИ 1,23-5,55; $p=0,012$).

В исследовании K. Ahmed et al. [13] были проанализированы осложнения более 800 роботических РЦ с экстра- и интракорпоральным интестинальным кишечным отведением мочи. При мультивариантном анализе на частоту осложнений ≥ 3 степени по классификации Clavien-Dindo статистически значимо влияли следующие предоперационные параметры: возраст пациентов (ОР 1,47; 95% ДИ 1,15-1,88; $p=0,002$), ИМТ (ОР 1,04; 95% ДИ 1,01-1,08; $p=0,014$), предоперационная химиотерапия (ОР 1,87; 95% ДИ 1,12-3,10; $p=0,016$) и табакокурение (ОР 1,63; 95% ДИ 1,02-2,60; $p=0,042$), а также интраоперационные факторы: гемотрансфузия (ОР 2,19; 95% ДИ 1,32-3,64; $p=0,003$).

Известно, что в ряде случаев к увеличению технической сложности выполнения операции приводит высокий ИМТ, что может являться причиной появления технических ошибок и, соответственно, осложнений, особенно у менее опытных хирургов. Так, C.T. Lee et al. [14] оценили влияние ИМТ на результаты РЦ и обнаружили, что увеличение ИМТ коррелировало с увеличением кровопотери ($p=0,004$), большей длительностью хирургического вмешательства ($p=0,006$) и возрастанием частоты осложнений ($p=0,01$).

Анализ 49 исследований, посвященных роботической и открытой цистэктомии, проведенный M. Moschini et al., выявил взаимосвязь вероятности послеоперационных осложнений с опытом хирурга в выполнении РЦ при обоих хирургических доступах [15].

В представленной работе оценивались следующие факторы прогноза осложнений ≥ 3 степени по классификации Clavien-Dindo: опыт хирурга в выполнении РЦ, возраст пациента ≥ 70 лет, уровень сывороточного креатинина ≥ 155 ммоль/л, ранее перенесенная открытая операция на мочевом пузыре (простатэктомия/аденомэктомия/открытая резекция мочевого пузыря) и ИМТ ≥ 25 . Эти данные подтверждают и дополняют выводы более раннего исследования, проведенного в нашей клинике, о том, что главным источником тяжелых послеоперационных осложнений РЦ являются технические причины, и большинство значимых факторов, выявленных в нашем исследовании, влияют на вероятность развития осложнений, по-видимому, посредством этого механизма [12]. Выявление предикторов тяжелых осложнений и летальности после РЦ могло бы улучшить результаты лечения за счет более точной оценки риска хирургического вмешательства. Прогнозирование

осложнений представляет собой трудную задачу вследствие субъективной природы технических ошибок оперирующего хирурга [12]. И все-таки, полученные результаты позволяют дать практические рекомендации для снижения частоты тяжелых послеоперационных осложнений РЦ: у пациента с сочетанием выявленных прогностических факторов, позволяющим отнести его к группе высокого риска осложнений, РЦ должна по возможности проводиться хирургами со значительным опытом в проведении РЦ и наиболее благоприятной статистикой исходов данных операций. Кроме того, прогностические факторы, приведенные в виде модели, позволяют более объективно сравнивать результаты РЦ у отдельных хирургов.

К недостаткам нашей работы следует отнести ее ретроспективный характер, а также длительный период выборки пациентов (с 1999 по 2012 гг. включительно). К преимуществам относится значительное количество пациентов (по сравнению с большинством аналогичных зарубежных исследований), что увеличивает статистическую значимость. Использование для создания прогностической модели исключительно предоперационных показателей позволяет применять ее при обсуждении лечебной тактики с пациентом на дооперационном этапе. Простота созданной модели значительно облегчает ее использование в клинической практике при информировании пациента об исходах операции.

Заключение

Радикальная цистэктомия сопровождается значительным количеством послеоперационных осложнений. На результаты лечения могут влиять параметры пациента (ИМТ ≥ 25 , возраст ≥ 70 лет, уровень креатинина ≥ 155 ммоль/л) и опыт хирурга, что необходимо учитывать перед выполнением вмешательства.

Финансирование

Работа выполнялась в рамках Государственной научно-технической программы «Новые технологии диагностики и лечения» подпрограммы «Онкология» 03.02 «Разработать и внедрить новые высокоэффективные методы диагностики и лечения онкоурологических заболеваний», номер госрегистрации 20080925.

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Witjes JA, Compérat E, Cowan NC, De Santis M, Gakis G, Lebre T, Ribal MJ, Van der Heijden AG, Sherif A. EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer: summary of the 2013 guidelines. *Eur Urol*. 2014 Apr;65(4):778-92. doi: 10.1016/j.eururo.2013.11.046
2. Buscarini M, Pasin E, Stein JP. Complications of radical cystectomy. *Minerva Urol Nefrol*. 2007 Mar;59(1):67-87. <https://www.minervamedica.it/en/journals/minerva-urologica-nefrologica/article.php?cod=R19Y2007N01A0067>
3. Shabsigh A, Korets R, Vora KC, Brooks CM, Cronin AM, Savage C, Raj G, Bochner BH, Dalbagni G, Herr HW, Donat SM. Defining early morbidity of radical cystectomy for patients with bladder cancer using a standardized reporting methodology. *Eur Urol*. 2009 Jan;55(1):164-74. doi: 10.1016/j.eururo.2008.07.031
4. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*. 2004 Aug;240(2):205-13. doi: 10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae
5. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, de Santibaces E, Pekolj J, Slankamenac K, Bassi C, Graf R, Vonlanthen R, Padbury R, Cameron JL, Makuuchi M. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg*. 2009 Aug;250(2):187-96. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181b13ca2
6. Kursa MB, Rudnicki WR. Feature selection with the boruta package. *J Stat Soft*. 2010;36(11):1-13. doi: 10.18637/jss.v036.i11
7. Studer UE, Burkhard FC, Schumacher M, Kessler TM, Thoeny H, Fleischmann A, Thalmann GN. Twenty years experience with an ileal orthotopic low pressure bladder substitute—lessons to be learned. *J Urol*. 2006 Jul;176(1):161-66. doi: 10.1016/S0022-5347(06)00573-8
8. Martin RC 2nd, Brennan MF, Jaques DP. Quality of complication reporting in the surgical literature. *Ann Surg*. 2002 Jun;235(6):803-13. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1422509/>
9. Novara G, De Marco V, Aragona M, Boscolo-Berto R, Cavalleri S, Artibani W, Ficarra V. Complications and mortality after radical cystectomy for bladder transitional cell cancer. *J Urol*. 2009 Sep;182(3):914-21. doi: 10.1016/j.juro.2009.05.032
10. Svatek RS, Fisher MB, Matin SF, Kamat AM, Grossman HB, Nogueras-González GM, Urbauer DL, Kennedy KA, Dinney CP. Risk factor analysis in a contemporary cystectomy cohort using standardized reporting methodology and adverse event criteria. *J Urol*. 2010 Mar;183(3):929-34. doi: 10.1016/j.juro.2009.11.038
11. Fisher MB, Svatek RS, Hegarty PK, McGinniss JE, Hightower C, Grossman HB, Kamat AM, Dinney CP, Matin SF. Cardiac history and risk of post-cystectomy cardiac complications. *Urology*. 2009;74(5):1085-89. doi: 10.1016/j.urology.2009.04.103
12. Красный СА, Суконко ОГ, Поляков СЛ, Ролевич АИ, Минич АА, Мавричев АС, Волков АН, Мириленко ЛВ. Предикторы ранних тяжелых осложнений радикальной цистэктомии. *Онкоурология*. 2010;(4):42-46. <http://oncurology.abvpress.ru/oncur/issue/view/34/showToc>
13. Ahmed K, Khan SA, Hayn MH, Agarwal PK,

Badani KK, Balbay MD, Castle EP, Dasgupta P, Ghavamian R, Guru KA, Hemal AK, Hollenbeck BK, Kibel AS, Menon M, Motttrie A, Nepple K, Pattaras JG, Peabody JO, Poulakis V, Pruthi RS, Redorta JP, Rha KH, Richstone L, Saar M, Scherr DS, Siemer S, Stoeckle M, Wallen EM, Weizer AZ, Wiklund P, Wilson T, Woods M, Khan MS. Analysis of intracorporeal compared with extracorporeal urinary diversion after robot-assisted radical cystectomy: results from the International Robotic Cystectomy Consortium. *Eur Urol*. 2014 Feb;65(2):340-47. doi: 10.1016/j.eururo.2013.09.042

14. Lee CT, Dunn RL, Chen BT, Joshi DP, Sheffield J, Montie JE. Impact of body mass index on radical cystectomy. *J Urol*. 2004 Oct;172(4 Pt 1):1281-85. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000138785.48347.aa>

15. Moschini M, Simone G, Stenzl A, Gill IS, Catto J. Critical Review of Outcomes from Radical Cystectomy: Can Complications from Radical Cystectomy Be Reduced by Surgical Volume and Robotic Surgery? *Eur Urol Focus*. 2016 Apr;2(1):19-29. doi: 10.1016/j.euf.2016.03.001

REFERENCES

- Witjes JA, Compérat E, Cowan NC, De Santis M, Gakis G, Lebreton T, Ribal MJ, Van der Heijden AG, Sherif A. EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer: summary of the 2013 guidelines. *Eur Urol*. 2014 Apr;65(4):778-92. doi: 10.1016/j.eururo.2013.11.046
- Buscarini M, Pasin E, Stein JP. Complications of radical cystectomy. *Minerva Urol Nefrol*. 2007 Mar;59(1):67-87. <https://www.minervamedica.it/en/journals/minerva-urologica-nefrologica/article.php?cod=R19Y2007N01A0067>
- Shabsigh A, Korets R, Vora KC, Brooks CM, Cronin AM, Savage C, Raj G, Bochner BH, Dalbagni G, Herr HW, Donat SM. Defining early morbidity of radical cystectomy for patients with bladder cancer using a standardized reporting methodology. *Eur Urol*. 2009 Jan;55(1):164-74. doi: 10.1016/j.eururo.2008.07.031
- Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*. 2004 Aug;240(2):205-13. doi: 10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae
- Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, de Santibanes E, Pekolj J, Slankamenac K, Bassi C, Graf R, Vonlanthen R, Padbury R, Cameron JL, Makuuchi M. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg*. 2009 Aug;250(2):187-96. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181b13ca2
- Kursa MB, Rudnicki WR. Feature selection with the boruta package. *J Stat Soft*. 2010;36(11):1-13. doi: 10.18637/jss.v036.i11

Адрес для корреспонденции

223040, Республика Беларусь,
Минский р-н, а/г Лесной,
Республиканский научно-практический
центр онкологии и медицинской радиологии
имени Н.Н. Александрова,
онкоурологическое отделение,
тел. моб.: +375 29 667-09-10,
e-mail: aryndzin@gmail.com,
Рындзин Алексей Анатольевич

- Studer UE, Burkhard FC, Schumacher M, Kessler TM, Thoeny H, Fleischmann A, Thalmann GN. Twenty years experience with an ileal orthotopic low pressure bladder substitute—lessons to be learned. *J Urol*. 2006 Jul;176(1):161-66. doi: 10.1016/S0022-5347(06)00573-8
- Martin RC 2nd, Brennan MF, Jaques DP. Quality of complication reporting in the surgical literature. *Ann Surg*. 2002 Jun;235(6):803-13. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1422509/>
- Novara G, De Marco V, Aragona M, Boscolo-Berto R, Cavalleri S, Artibani W, Ficarra V. Complications and mortality after radical cystectomy for bladder transitional cell cancer. *J Urol*. 2009 Sep;182(3):914-21. doi: 10.1016/j.juro.2009.05.032
- Svatek RS, Fisher MB, Matin SF, Kamat AM, Grossman HB, Noguera-González GM, Urbauer DL, Kennedy KA, Dinney CP. Risk factor analysis in a contemporary cystectomy cohort using standardized reporting methodology and adverse event criteria. *J Urol*. 2010 Mar;183(3):929-34. doi: 10.1016/j.juro.2009.11.038
- Fisher MB, Svatek RS, Hegarty PK, McGinniss JE, Hightower C, Grossman HB, Kamat AM, Dinney CP, Matin SF. Cardiac history and risk of post - cystectomy cardiac complications. *Urology*. 2009;74(5):1085-89. doi: 10.1016/j.urology.2009.04.103
- Krasnyi SA, Sukonko OG, Poliakov SL, Rolevich AI, Minich AA, Mavrichev AS, Volkov AN, Mirilenko LV. Prediktory rannikh tiazhelykh oslozhnenii radikal'noi sistektomii. *Onkourologiia*. 2010;(4):42-46. <http://oncourology.abvpress.ru/oncur/issue/view/34/showToc> (in Russ.)
- Ahmed K, Khan SA, Hayn MH, Agarwal PK, Badani KK, Balbay MD, Castle EP, Dasgupta P, Ghavamian R, Guru KA, Hemal AK, Hollenbeck BK, Kibel AS, Menon M, Motttrie A, Nepple K, Pattaras JG, Peabody JO, Poulakis V, Pruthi RS, Redorta JP, Rha KH, Richstone L, Saar M, Scherr DS, Siemer S, Stoeckle M, Wallen EM, Weizer AZ, Wiklund P, Wilson T, Woods M, Khan MS. Analysis of intracorporeal compared with extracorporeal urinary diversion after robot-assisted radical cystectomy: results from the International Robotic Cystectomy Consortium. *Eur Urol*. 2014 Feb;65(2):340-47. doi: 10.1016/j.eururo.2013.09.042
- Lee CT, Dunn RL, Chen BT, Joshi DP, Sheffield J, Montie JE. Impact of body mass index on radical cystectomy. *J Urol*. 2004 Oct;172(4 Pt 1):1281-85. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000138785.48347.aa>
- Moschini M, Simone G, Stenzl A, Gill IS, Catto J. Critical Review of Outcomes from Radical Cystectomy: Can Complications from Radical Cystectomy Be Reduced by Surgical Volume and Robotic Surgery? *Eur Urol Focus*. 2016 Apr;2(1):19-29. doi: 10.1016/j.euf.2016.03.001

Address for correspondence

223040, The Republic of Belarus,
Minsk region, Lesnoy-1,
N.N. Alexandrov National Cancer
Center of Belarus,
Oncourological Unit,
Tel. mobile: +375 29 667-09-10,
e-mail: aryndzin@gmail.com,
Aliaksei A. Ryndzin

Сведения об авторах

Рындзин Алексей Анатольевич, врач-уролог, онко-урологическое отделение, Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии имени Н.Н. Александрова, г. Минск, Республика Беларусь.

<http://orcid.org/0000-0001-5642-8397>

Зайцева Лидия Анатольевна, младший научный сотрудник лаборатории канцерогенеза диагностического отдела, Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии имени Н.Н. Александрова, г. Минск, Республика Беларусь.

<http://orcid.org/0000-0001-8004-1942>

Шишло Иосиф Феликсович, к.м.н., врач онколог-хирург, отделение гепатопанкреатобилиарной патологии, Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии имени Н.Н. Александрова, г. Минск, Республика Беларусь.

<http://orcid.org/0000-0002-3114-3974>

Полуянчик Андрей Вячеславович, к.м.н., заведующий операционным блоком, Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии имени Н.Н. Александрова, г. Минск, Республика Беларусь.

<http://orcid.org/0000-0003-0718-1548>

Красный Сергей Анатольевич, д.м.н., профессор, член-корреспондент НАН РБ, заместитель директора по научной работе, Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии имени Н.Н. Александрова, г. Минск, Республика Беларусь.

<https://orcid.org/0000-0003-3244-5664>

Информация о статье

Поступила 29 ноября 2017 г.

Принята в печать 12 апреля 2018 г.

Доступна на сайте 30 август 2018 г.

Information about the authors

Ryndzin Aliaksei A., Urologist, the Oncourological Unit, N.N. Alexandrov National Cancer Center of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

<http://orcid.org/0000-0001-5642-8397>

Zaitseva Lidya A., Junior Researcher of the Carcinogenesis Laboratory of the Diagnostic Department, N.N. Alexandrov National Cancer Center of Belarus, Minsk, Republic of Belarus.

<http://orcid.org/0000-0001-8004-1942>

Shishlo Iosif F., PhD, Oncologist-Surgeon, the Hepatopancreatobiliary Pathology Unit, N.N. Alexandrov National Cancer Center of Belarus, Minsk, Republic of Belarus.

<http://orcid.org/0000-0002-3114-3974>

Poluyanchik Andrei V., PhD, Head of the Operative Unit, N.N. Alexandrov National Cancer Center of Belarus, Minsk, Republic of Belarus.

<http://orcid.org/0000-0003-0718-1548>

Krasny Sergey A., MD, Professor, Corresponding Member of NAS of RB, Deputy Director for Research, N.N. Alexandrov National Cancer Center of Belarus, Minsk, Republic of Belarus.

<https://orcid.org/0000-0003-3244-5664>

Article history

Arrived: 29 November 2017

Accepted for publication: 12 April 2018

Available online 30 August 2018